

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

Select All
 Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format
 Display Selected
 Free

1. 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004505200

WPI Acc No: 1986-008544/198602

XRAM Acc No: C86-003584

New 2-dialkoxy-pyridyl-methylthio-benzimidazole derivs. -
inhibitors of gastric acid secretion useful for treating and preventing
ulcers, etc.

Patent Assignee: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (BYKG)

Inventor: FIGALA V; KLEMM K; KOHL B; RAINER G; RIEDEL R; SCHAEFER H;
SENN-BILFINGER J; STURM E; SENNBILFIN J

Number of Countries: 024 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 166287	A	19860102	EP 85107104	A	19850610	198602	B
AU 8543640	A	19851219				198607	
JP 61022079	A	19860130	JP 85129183	A	19850615	198611	
ZA 8504287	A	19851217	ZA 854287	A	19850606	198613	
DK 8502682	A	19851217				198621	
PT 80641	A	19860611				198629	
ES 8705875	A	19870801	ES 544204	A	19850614	198735	
CN 8504684	A	19861231				198801	
US 4758579	A	19880719	US 8745799	A	19870428	198831	
IL 75400	A	19881031				198851	
CA 1254215	A	19890516				198924	
EP 166287	B	19890823				198934	
DE 3572488	G	19890928				198940	
JP 91013234	B	19910222	JP 85129183	A	19850615	199112	
CS 9103964	A2	19920916	CS 913964	A	19911220	199307	
DK 170440	B	19950904	DK 852682	A	19850613	199541	
CZ 281242	B6	19960717	CS 913964	A	19911220	199637	
SK 278401	B6	19970409	CS 913964	A	19911220	199727	

Priority Applications (No Type Date): CH 842901 A 19840616; CH 842899 A 19840616

Cited Patents: EP 74341; DE 3132613; EP 5129

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 166287	A	G	64	Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
EP 166287	B	G		Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DK 170440	B	C07D-401/12		Previous Publ. patent DK 8502682
CZ 281242	B6	C07D-401/12		Previous Publ. patent CS 9103964
SK 278401	B6	C07D-401/12		Previous Publ. patent CS 9103964
CS 9103964	A2	C07D-401/12		

Abstract (Basic): EP 166287 A

Benzimidazole derivs. of formula (I) and their salts are new: R1 = 1-3C alkyl mostly or completely subst. by F, or ClCF2; R'1 = H, halo, CF3, 1-3C alkyl or 1-3C alkoxy (opt. mostly or completely subst. by F); or R1 and R'1 together complete a 1-2C alkyleneoxy (opt. completely or partly subst. by F) or a chlorotrifluoroethylenedioxy gp.; R3 = 1-3C alkoxy; One of R2 and R4 = 1-3C alkoxy and the other is H or 1-3C alkyl; n = zero or 1.

Pref. R1 = -CF2CF2H, CF3, CH2CF3 or CHF2; R'1 = H or R1 and R'1 are together -O-CH2-O- or -O-CF2-O-; R3 = MeO; one of R4 and R2 = MeO, the

other is H or Me; n = zero.

USE/ADVANTAGE - (I) are inhibitors of gastric acid secretion so are useful for treating/preventing gastro-intestinal disorders, esp. ulcers, gastritis, hyperacidity, etc.. Compared with known cpds. they are more active and have reasonably high chemical stability. (I) are useful in human or veterinary medicine and the usual daily dose is 0.1-1.5 mg/kg, orally. All cpds. tested had oral LD50 over 1g/kg in mice.

0/0

Title Terms: NEW; DI; ALKOXY; PYRIDYL; METHYL; THIO; BENZIMIDAZOLE; DERIVATIVE; INHIBIT; GASTRIC; ACID; SECRETION; USEFUL; TREAT; PREVENT; ULCER

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-401/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; C07D-213/69; C07D-235/28; C07D-403/12; C07D-491/04; C07D-491/056

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352); (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

Select All
 Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2003 The Dialog Corporation

⑯ 公開特許公報 (A) 昭61-22079

⑯ Int.Cl.⁴C 07 D 401/12
A 61 K 31/44
C 07 D 491/056

識別記号

ACL

序内整理番号

7431-4C
6664-4C
8115-4C

⑯ 公開 昭和61年(1986)1月30日

⑯ 発明の名称 ジアルコキシピリジン、その製造方法、その使用及びそれを含むする薬剤

⑯ 特願 昭60-129183

⑯ 出願 昭60(1985)6月15日

⑯ 1984年6月16日 ⑯ スイス(C H)@2899/84-0

優先権主張

⑯ 発明者 ベルンハルト・コール

ドイツ連邦共和国、コンスタンツ19、ハインリッヒーフォ

ンテツティングストラーゼ、35

ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ピクーグルデンースト

ラーゼ、2

⑯ 出願人 ピク・グルデン・ロム

ベルク・ヘミツシェ・

ファブリック・ゲゼルシ

ヤフト・ミト・ベシユ

レンクテル・ハフツン

グ

⑯ 代理人 弁理士 江崎 光好 外1名

最終頁に続く

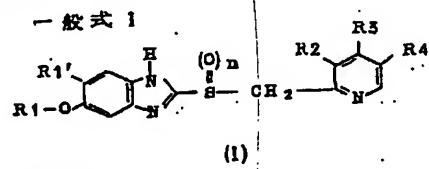
明細書

1. 発明の名称

ジアルコキシピリジン、その製造方法、その使用及びそれを含むする薬剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 1



(式中)

R1'は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をそして

R1'は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または—場合により

完全にもしくは主にフッ素によつて置換された—1~30-アルコキシ基を表わすか

或いは

R1'及びR1''は一緒にそしてR1が結合してい

る酸素原子を含めて、場合により完全にも

しくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

R3は1~30-アルコキシ基を表わし、

基R2及びR4の中の一方は1~30-アルコキ

シ基をそして他方は水素原子または1~30-

-アルキル基を表わし、そして

nは数の0または1を表わす)

で示されるジアルコキシピリジン並びに該化合物の塩。

2. R1が完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基を

R1'が水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、

1~30-アルキル基または—場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルコキシ基を、

R3が1~30-アルコキシ基を、

基R2及びR4の一方が1~30-アルコキシ基

をそして他方が水素原子または1~30-アルギル基をそして

ロが数の0または1を表わす、

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物並びに該化合物の塩。

3. R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を、

R3が1~30-アルコキシ基を、

基R2及びR4の一方が1~30-アルコキシ基をそして他方が水素原子または1~30-アルキル基をそして

ロが数の0または1を表わす、

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物並びに該化合物の塩。

4. R1が1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチルまたはクロロジフ

ルオロメチルを、R1'が水素を、R3がメトキシを、R2とR4との中的一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてロが数の0または1を表わす、特許請求の範囲第2項記載の式Iの化合物及び該化合物の塩。

5. R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてメチレンーもしくはエチレンジオキシ基を表わし、R2,R3,R4及びロが特許請求の範囲第3項記載の意味をもつ、特許請求の範囲第3項記載の式Iの化合物及びその塩。

6. R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基または1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、R2,R3,R4及びロが特許請求の範囲第3項記載の意味をもつ、特許請求の範囲第3項記載の式Iの化合物及びその塩。

7. ロが数の0を意味する、特許請求の範囲第1項から第6項までのいずれかに記載の式I

の化合物及びその他の附加基。

8. ロが数の1を意味する、特許請求の範囲第1項から第6項までのいずれかに記載の式Iの化合物及びその、塩基による塩。

9. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル] -5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール、
2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル] -5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール、

2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル] -5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール、

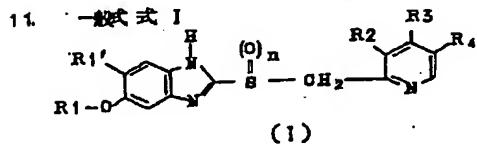
2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-[1,3]-ジオキソロ-[4,5-2]ベンゾイミダゾール及び

2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメト

キシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5H-[1,3]-ジオキソロ-[4,5-2]ベンゾイミダゾール

及びそれらの塩から成る群から選ばれる化合物。

10. 胃および/または腸の病気及び高められた胃酸分泌に基くこのような病気の治療および/または予防の際に使用する、特許請求の範囲第1項から第9項までのいずれかに記載のジアルコキシビリジン及びその薬学的に受容性のある塩。



(式中)

R1'は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をそして

R1'は水素、ハログン、トリフルオロメチル、

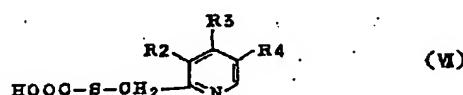
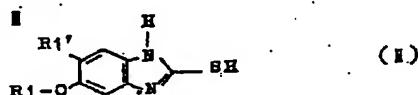
1~30-アルギル基または—場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された—1~30-アルコキシ基を表わすか或いは

R₁及びR_{1'}は一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~2C-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

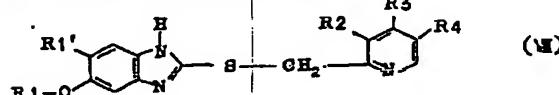
R₅は1~30-アルコキシ基を表わし、基R₂及びR₄の中の一方は1~30-アルコキシ基をそして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そしてnは数の0または1を表わす)

で示されるジアルコキシピリシン並びに酸化合物の塩を製造する方法にして、

(a) 式 I

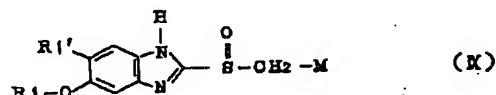


で示されるギ酸誘導体とを反応させそして場合により次に、(a),(b)または(c)により得られた式IV

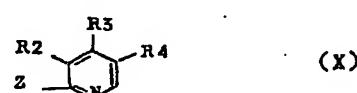


で示される2-ベンゾイミダゾリル-2-ピリジルメチルスルフィドを酸化しそして/または塩に変えることを、または

(d) 式 K

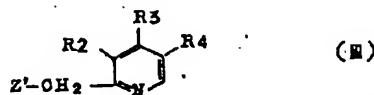


で示されるベンゾイミダゾールと式X



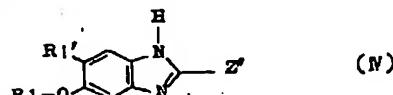
で示されるピリジン誘導体とまたは

で示されるメルカブトベンゾイミダゾールと式II

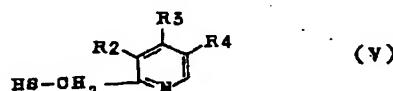


で示されるピコリン誘導体とまたは

(b) 式 N

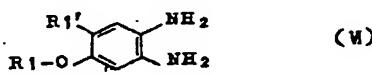


で示されるベンゾイミダゾールと式V



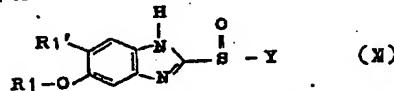
で示されるメルカブトピコリンとまたは

(c) 式 W

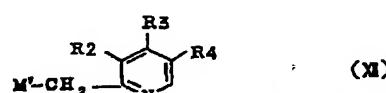


で示されるO-フェニレンジアミンと式W

(e) 式 X

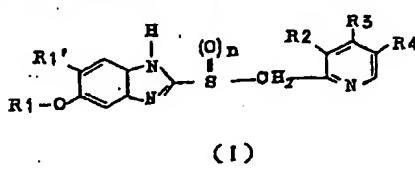


で示されるスルフィニル誘導体と式X



で示される2-ピコリン誘導体とを反応させそして場合により次に塩に変えることを(ただしY,Z,Z'及びZ''は適当な離脱基を表わし、Mはアルカリ金属原子(Li,NaまたはK)を表わし、M'は当量の金属原子を表わしそしてR₁,R_{1'},R₂,R₃,R₄及びnは前記の意味をもつ)特徴とする方法。

12. 一種類または数種類の一般式!



(式中

R₁は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をしてR_{1'}は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または—場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された—1~30-アルコキシ基を表わすか成いはR₁及びR_{1'}は一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、R₅は1~30-アルコキシ基を表わし、基R₂及びR₄の中の一方は1~30-アルコキシ基をして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そしてnは数の0または1を表わす)

で示されるジアルコキシピリジンおよび/またはその薬学的に受容性のある塩を含有する楽剤。

5.発明の詳細な説明

発明の使用分野

本発明は新規なジアルコキシピリジン、その製造方法、その使用及びそれを含有する医薬品に関する。本発明による化合物は製薬工業において中間体としてそして薬剤の製造に使用される。

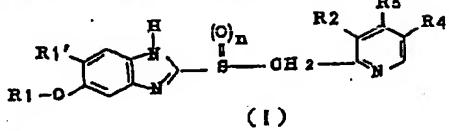
技術水準

ヨーロッパ特許出願第0005129号には、胃酸分泌阻止特性を示すであろう置換ピリジルスルフィニルベンゾイミダゾールが記載されている。ヨーロッパ特許出願第0074541号には胃成分分泌用の若干のベンゾイミダゾール誘導体が記載されている。英國特許出願GB2082580号には、胃酸の分泌を阻止し且つかいようの発生を妨げる三環式イミダゾール誘導体が記載されている。

ところで驚くべきことに、下に詳しく述べるジアルコキシピリジンは、重要な予期しなかつた特性を示し、この特性によつて有利に既知の化合物と区別されるということが見いだされた。

発明の記載

本発明の対象は一般式I



(式中

R₁は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をしてR_{1'}は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または—場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された—1~30-アルコキシ基を表わすか成いはR₁及びR_{1'}は一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしく

は部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

R₃は1~30-アルコキシ基を表わし、基R₂及びR₄の中の一方は1~30-アルコキシ基をして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そしてnは数の0または1を表わす)

で示される新規なジアルコキシピリジン並びに該化合物の塩である。

完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基としては例えは1,1;2-トリフルオロエチル基、ペルフルオロプロピル基、ペルフルオロエチル基、特に1,1,2,2-テトラフルオロエチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基及びジフルオロメチル基を挙げることができる。

本発明の意味でのハロゲンは、臭素、塩素そして特にフッ素である。

1~30-アルキル基はプロピル基、イソブロ

ビル基、エチル基そして特にメチル基である。

1~30-アルコキシ基は、酸素原子のほかに前記の1~30-アルキル基を含む。特に好ましいものはメトキシ基である。

完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルコキシ基は、酸素原子のほかに、前記の完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基を含む。例えば1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ-、トリフルオロメトキシ-、2,2,2-トリフルオロエトキシ-及びジフルオロメトキシ基を挙げることができる。

場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基としては例えば1,1-ジフルオロエチレンジオキシ基(-O-OF₂-OH₂-O-)、1,1,2,2-テトラフルオロエチレンジオキシ基(-O-OF₂-OF₂-O-)、1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基(-O-OF₂-OF₂-O-)及び特にジフルオロメチレンジオキシ基(-O-OF₂-O-)を置換基のある基

として、そしてエチレンジオキシ基及びメチレンジオキシ基を無置換の基として挙げることができる。

η が数の0を意味する式Iの化合物(スルフイド)のための塩としては、好ましくは全部の酸付加塩を考慮に入れる。特に、ガレン医法(Galenik)で普通に使用される無機塩及び有機酸の薬学的に受容性のある塩類(Pharmakologisch verträglichen Salze)を挙げることができる。例えば本発明による化合物を工業的規模で製造する際に最初に生じうる薬学的に相容性のない塩は、当該技術分野に属する者に知られた方法によつて、薬学的に受容性のある塩に変えられる。このようなものとしては例えば水溶性及び非水溶性の酸付加塩例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、ハイベンゼート(Hibenzat; 2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-ベンゾエート)、フェンジゾエート(Fendisozat; o-

[(2'-ヒドロキシ-4-ビフェニル)カルボニル]-ベンゾエート)、ブチレート、スルホサリチレート、マレート、ラウレート、マレート、スマレート、サクシネート、シユウ酸塩、酒石酸塩、アムソネート(Amsonat; 4,4'-ジアミノステルペン-2,2'-ジスルホネート)、エンボネート(Embonat; 4,4'-メチレン-ビス-(3-ヒドロキシ-2-ナフトエート))、メテンボネート(Metenbonat)、ステアレート、トシレート、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、3-ヒドロキシ-2-ナフトエートまたはメシレート(Mesilat)が適する。

η が数の1を意味する式Iの化合物(スルホキシド)のための塩としては、好ましくは塩基性の塩、特にガレン医法で普通に使用される無機塩及び有機塩による薬学的に相容性のある塩を考慮に入れる。塩基性の塩の例としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩またはアルミニウム塩を挙げることができる。

本発明の一態様(態様η)は、R₁及び

表わし、R₁, R₂, R₃, R₄及び η が上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

本発明の他の一態様(態様η)は、R₁及びR_{1'}が一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて1~20-アルキレンジオキシ基を表わし、そしてR₂, R₃, R₄及び η が上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

本発明の他の一態様(態様η)は、R₁及びR_{1'}が一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基を表わし、そしてR₂, R₃, R₄及び η が上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

態様ηの好ましい化合物は、R₁が1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチルまたはクロロジフルオロメチルを、R_{1'}が水素を、R₃がメトキシを、R₂とR₄との中の一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして η が数の0または1を表わす式Iの化

合物及び該化合物の塩である。

該様の特に好ましい化合物は、R1が1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはジフルオロメチルを、R1'が水素を、R3がメトキシを、R2とR4との中の一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてヨガ数の0または1を表わす式Iの化合物及び該化合物の塩である。

該様の好ましい化合物は、R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてメチレン-もしくはエチレンジオキシ基を表わし、R3がメトキシ基を、R2とR4との中の一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてヨガ数の0または1を表わす式Iの化合物及び該化合物の塩である。

該様の特に好ましい化合物は、R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてメチレンジオキシ基を表わし、R3がメトキシを、R2とR4との中の一方がメトキシを

そして他方が水素またはメチルをそしてヨガ数の0または1を表わす式Iの化合物及び該化合物の塩である。

該様の好ましい化合物はR1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基または1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、R3がメトキシを、R2とR4との中の一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてヨガ数の0または1を表わす式Iの化合物及び該化合物の塩である。

該様の特に好ましい化合物は、R1及びR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基を表わし、R3がメトキシを、R2とR4との中の一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてヨガ数の0または1を表わす式Iの化合物及び該化合物の塩である。

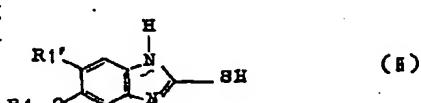
イミダゾール環の互変異性のために、ベンゾイミダゾールの3位の置換は6位の置換と同一

である。相応して、R1とR1'が一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めて置換エチレンジオキシ基を表わす化合物では、[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール部分の6位は7位と同じである。

本発明のそのほかの対象は、R,R1',R2,R3,R4及びヨガが前記の意味をもつ式Iのジアルコキシピリジン及びその塩の製造方法である。

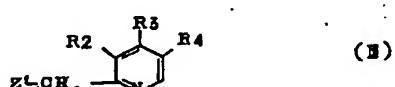
該方法は

(a) 式II

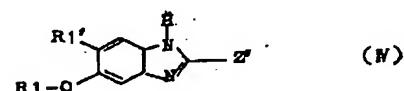


で示されるメルカブトベンゾイミダゾールと式II

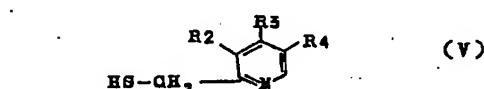
(b) 式IV



で示されるピコリン誘導体とをまたは

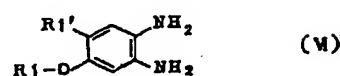


で示されるベンゾイミダゾールと式V

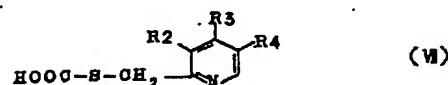


で示されるメルカブトピコリンとをまたは

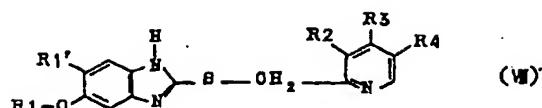
(a) 式V



で示されるO-フェニレンジアミンと式VII

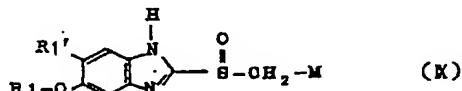


で示されるギ酸誘導体とを反応させ場合により次に、(a),(b)または(c)により得られた式IV



で示される 2-ベンゾイミダゾリル-2-ピリジルメチルスルフイドを酸化しそして/または塩に変えることを、または

(a) 式 X



で示されるベンゾイミダゾールと式 X



で示されるピリジン誘導体とまたは

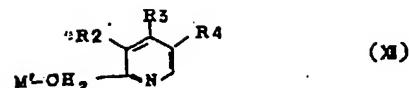
(b) 式 X



で示されるスルフィニル誘導体と式 X

ルキルアミノ基またはアルキルカルバト基を挙げることができる。適当な離脱基 Z, Z'または Z''として例えばハロゲン原子、特に塩素原子、または(例えば p-トルエンスルホン酸で)エステル化することにより活性化されたヒドロキシル基を挙げることができる。当量の金属原子 M'は例えばアルカリ金属(Li, NaまたはK)、またはハロゲン原子(例えば Br、クリニア試薬)によつて置換されているアルカリ土金属(例えばMg)、または上記金属のような金属有機化合物の置換反応で反応することが知られている何かほかの、場合により置換されている金属原子である。

IとVとの反応は、既知の方法で適当な特にプロトン性または中性溶剤(例えばメタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル)中で水を加えてまたは水を除いて行われる。該反応は例えばプロトン受容体の存在下で行われる。このようなものとしてアルカリ金



で示される 2-ピコリン誘導体とを反応させそして場合により次に塩に変えることを(ただし Y, Z, Z'及び Z''は適当な離脱基を表わし、M'はアルカリ金属原子(Li, NaまたはK)を表わし、M'は当量の金属原子を表わしそして R1, R1', R2, R3, R4 及び n は前記の意味をもつ)特徴とする。

製造工程(a), (b)及び(c)は本発明によるスルフイド類、化合物Vの酸化に通じそして工程(d)及び(e)は本発明によるスルホキシド類を生じる。

どの離脱基 Y, Z, Z'または Z''が適するかは、当該技術分野に属する者に専門知識でよく知られている。適当な離脱基 Y は例えば、該基が結合しているスルフィニル基と一緒にになつて反応性スルフィン酸誘導体を形成する基である。適当な離脱基 Y として例えばアルコキシ基、ジア

ニ水酸化物例えば水酸化ナトリウム、アルカリ金属炭酸塩例えば炭酸カリウム、または第三アミン例えばピリジン、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンが適する。二者折一で反応をプロトン受容体なしでも行うことができ、その場合には—出発化合物の種類に応じて—場合により先ず脱付加塩を等に純粋な形で分離することができる。反応温度は 0℃ と 150℃との間であることができ、プロトン受容体の存在下では 20℃ と 80℃との間の温度が、そしてプロトン受容体なしでは 60℃ と 120℃との間の温度が—特に、使用する溶剤の沸騰温度が—好ましい。反応時間は 0.5 時間と 24 時間との間である。

既知の方法で行われるVとYとの反応では、IとVとの反応の場合と同様の反応条件が使用される。

VとYとの反応は好ましくは、極性の場合により含水の溶剤中で強酸例えば塩酸の存在下で、特に使用溶剤の沸騰温度で行われる。

スルフィドの酸化は既知の方法で、スルフィドからスルホキシドへの酸化のために当該技術分野に属する者によく知られているような条件で行われる〔これについては例えば J. Drawowics 及び M. Mikolajczyk, "Organic preparations and procedures int. 14 (1-2), 45-89 (1982) または E. Block in S. Patai, "The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 1, 第 539-608 頁, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980 を参照〕。酸化剤としては、スルフィドのスルホキシドへの酸化のために通常使用されるすべての試薬、例えばハイポヘロゲナイト、特にペルオキシ酸、例えばペルオキシ酢酸、トリフルオロペルオキシ酢酸、3,5-ジニトロペルオキシ安息香酸、ペルオキシマレイン酸または好ましくはヨークロロペルオキシ安息香酸を考慮に入れる。

反応温度は(酸化剤の反応性及び希釈度に応じて)-70℃と使用溶剤の沸騰温度との間、

しかし好ましくは-50℃と+20℃との間である。合目的的に0℃と30℃との間の温度で行われるヘロゲンによるまたは次亜ヘロゲナイト(例えば水性次亜塩素酸ナトリウム溶液)による酸化も好ましいことがわかつた。酸化は合目的的に不活性溶剤例えば芳香族のまたは塩素化された炭化水素例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタンまたはクロロホルム中で、またはエステル例えば酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル中でまたはエーテル例えばジオキサン中で水を添加してまたは水なしで行われる。

XとYとの反応は好ましくは、エノレートイオンとアルキル化剤との反応のためにも通常使用されるような不活性溶剤中で行われる。例えば芳香族溶剤例えばベンゼンまたはトルエンを挙げることができる。反応温度は(アルカリ金属原子とそして離脱基の種類に応じて)一般に0℃と120℃との間であり、使用溶剤の沸騰温度が特に好ましい。例えば[LiがLiCl(リチウム)そしてYがCH₃(塩素)であり且つ反応

がベンゼン中で行われる場合には]ベンゼンの沸騰温度(80℃)が特に好ましい。

化合物Xは化合物Yと、金属有機化合物の反応のために当該技術分野に属する者によく知られているような既知の方法で反応せしめられる。

場合により塩の形でも使用され得る出発化合物の種類に応じて、そして反応条件に依存して、本発明による化合物ははじめからそのままの形で得られるか又は塩の形で得られる。

更に、所望の酸または塩基を含有するか又は所望の酸または塩基が——場合により正確に計算された化学量で——次に加えられる適当な溶剤に、例えば塩素化炭化水素例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、低分子量の脂肪族アルコール(エタノール、イソプロパノール)、エーテル(ジイソプロピルエーテル)、ケトン(アセトン)または水に、遊離の化合物を溶解させることによつて塩を得る。

塩は、沪過、再沈殿または沈殿によつてまたは溶剤の蒸発によつて得られる。

得られた塩は、例えば水性炭酸水素ナトリウムによつてまたは希塩酸によつて、アルカリ性にするかまたは酸性にすることによつて遊離の化合物に変えることができ、該化合物は再び塩に変えることができる。このようにして上記化合物を精製することができるか又は薬学的に受容性のない塩類を薬学的に受容性のある塩類に変えることができる。

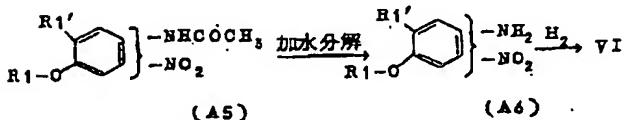
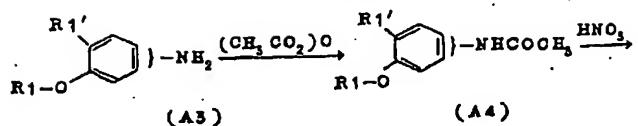
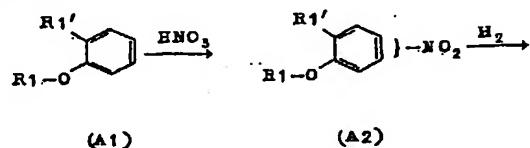
本発明によるスルホキシドは光学活性な化合物である。従つて本発明は光学的対掌体並びに光学的対掌体の混合物及びラセミ化合物を包含する。光学的対掌体は既知の方法で(例えば対応するジアステレオマーの化合物を製造して分割することによつて)分離することができる。しかし光学的対掌体は不齊合成によつても、例えば光学活性な純粹な化合物Xと、またはジアステレオマーの純粹化合物Yと、化合物Zとを反応させることによつて、製造することができる(これについては E. K. Andersen, Tetrahedron Lett., 93 (1962) を参照)。

本発明による化合物は好ましくは化合物Ⅰと化合物Ⅱとを反応させそして場合により次に、生じたスルフィドⅣを酸化することによって合成される。

式Ⅰの化合物は一部既知である（ドイツ特許出願公開第3132613号明細書）か又は既知の手本に従つて同様に製造することができる。化合物Ⅱは例えば化合物Ⅰを、水酸化アルカリの存在下で二硫化炭素を反応させるか又はアルカリ-0-エチルジオカルボネートと反応させることによつて得られる。

化合物Ⅳは、次の反応式△に記載した一般的な方法に従つて合成することができる。

反応式△：



出発化合物A1～A3は既知の方法によつてまたはこれと同様に〔例えばJ. Org. Chem. 44, 2997～2910 (1979); J. Org. Chem. 29, 1-11 (1964); ドイツ特許出願公開第2029556号明細書; ドイツ特許出願公開第2848531号明細書; J. Fluorine Chem. 18, 281～91 (1981); Synthesis 1980, 727～8〕製造することができ、その際R'1とR1-O-とが同一でない置換基の場合には異性体混合物も生じうる。

化合物V, VI及びXは例えば化合物Ⅰから、当該技術分野に属する者には既に知られている

方法で製造することができる。

化合物Ⅳは例えば化合物Ⅰからメチル化、酸化及び次の—例えばアルカリ金属の水素化物もしくはアルコラートまたは通常の金属有機化合物を用いる—脱プロトンによつて製造される。化合物ⅣはZ. Talik, Roczniki Chem. 35, 475 (1961)を拠り所として製造される。

化合物Ⅳは新規であり、又、本発明の対象である。該化合物は—置換の型に応じて—種々の方法で製造することができる：

1 R2及びR3が1～30-アルコキシでありそしてR4が水素または1～30-アルキルである化合物Ⅲ。

該化合物は、例えば既知のまたは既知の方法で製造可能な3-ヒドロキシ-または3-ヒドロキシ-5-アルキルピリジンから出発して、（例えばジメチルスルホキシド中の水酸化カリウム及び塩化ベンジルによるヒドロキシ基のベンジル化、（例えば30%の過酸化水素による）ヨー酸化、（例えば混酸に

よる）4位のニトロ化、（例えばアルカリ-アルコキシドと反応させることによる）ニトロ基と1-30-アルコキシ基との交換、（例えば酸媒質中のペラジウム/炭での水素による）還元的脱ベンジル及び同時のヨー脱酸素、（例えばアルカリ性ホルマリン溶液と反応させることによる）ビリジン塩素に対して。一位へのヒドロキシメチル基の導入、（例えば塩基性媒質中でヨウ化1-30-アルキル化することによる）3-ヒドロキシ基の1-30-アルコキシ基への変換及び（例えば塩化チオニルと反応させることによる）一時的な基Zの導入によつて製造される。好ましい別法では該化合物は既知のまたは既知の方法で製造可能な3-ヒドロキシ-2-アルキル-または3-ヒドロキシ-2,5-ジアルキル-ピリジンから出発して、（例えばジメチルスルホキシド中の水酸化カリウム及びヨウ化メチルによる）ヒドロキシ基のアルキル化、（例えば30%の過酸化水素による）ヨー酸化、

(例えば硝酸による) 4位のニトロ化、(例えばアルカリーアルコキシドと反応させることによる) ニトロ基と 1~30-アルコキシ基との交換、(例えば熱無水酢酸による) 2-アセトキシメチルビリジンへの交換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による) ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる) 一時的な基 Z' の導入によつて製造される。

2. R₃ 及び R₄ が 1~30-アルコキシでありそして R₂ が水素である 化合物Ⅲ。

該化合物は例えば既知の 5-ヒドロキシ-2-メチルビリジンから出発して(例えばジメチルスルホキシド中でのヨウ化アルキル及び水酸化カリウムによる) ヒドロキシ基のアルキル化、(例えば 3.0% の過酸化水素による) ポーリ化、(例えば硝酸による) 4位のニトロ化、(例えばアルカリーアルコキシドと反応させることによる) ニトロ基と 1~30-アルコキシ基との交換、(例えば熱無水酢酸による) ニトロ基と 1~30-アルコキシ基との交換、(例えば熱無水酢

酸による) 2-アセトキシメチルビリジンへの変換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による) 2-ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる) 一時的な基 Z' の導入によつて製造される。

3. R₃ 及び R₄ が 1~30-アルコキシでありそして R₂ が 1~30-アルキルである 化合物Ⅲ。

該化合物は例えば既知のまたは既知の方法で製造可能な 2-メチル-3-アルキル-4-アルコキシビリジン(例えばヨーロッペ特許出願第 0 0 8 0 6 0 2 号を参照)から出発して、(例えば 3.0% の過酸化水素による) ポーリ化、(例えば無水酢酸及びその次の水酸化ナトリウム溶液による) 目標の 5 位のアセトキシ化及びその次のけん化、(例えばジメチルスルホキシド中でのヨウ化 1~30-アルキル及び水酸化ナトリウム溶液による) 5-ヒドロキシ基のアルキル化、(例えばエックロル過安息香酸による) ポーリ化、(例え

ば熱無水酢酸による) 2-アセトキシメチルビリジンへの変換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による) 2-ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる) 一時的な基 Z' の導入によつて製造される。

どんな反応条件(温度、反応時間、溶剤等)が上記合成経路で化合物Ⅲの製造のために個々に必要であるかは、当該技術分野に属する者に専門知識からよく知られている。化合物Ⅲの個々の代表物質の正確な製造は、例に記載した。他の代表物質の製造は類似の方法で行われる。

化合物Ⅳ、Ⅴ及びⅥは例えば化合物Ⅲから出発して当該技術分野に属する者に知られている方法で製造される。

以下例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが本発明は例だけに制限されない。例中に名称を挙げて記載した式 I の化合物並びに該化合物の塩は本発明の好ましい対象である。例中で Δ は融点を意味し、Z_{ers} は分解を表わし、B_{ap} は沸点を表わす。

例

1 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)-メチルチオ]-5-トリフルオロメトキシ-1-ブエンゾイミダゾール

エタノール 4.0 mL 及び 1.0 水酸化ナトリウム溶液 2.0 mL 中 2-メルカプト-5-トリフルオロメトキシ-1-ブエンゾイミダゾール 1.64 g の溶液へ、2-クロルメチル-4,5-ジメトキシビリジニウムクロリド 1.57 g を加え、2 時間 20°C でそして次に更に 1 時間 40°C で攪拌し、エタノールを回転蒸発器で (1kPa/40°C で) 過去させ、その際析出する無色の沈殿を又ツチエで汎取し、1.0 水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄しそして乾燥させる。融点が 92~93°C の 2.15 g (理論量の 79%) の標題化合物が得られる。

同様に、5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1-ブエンゾイミダゾール、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1-ブエンゾイミダゾール、5,6-ビス(ジフルオ

ロメトキシ) - 2 - メルカブト - 1,2 - ベンゾイミダゾール、5 - ジフルオロメトキシ - 2 - メルカブト - 6 - メトキシ - 1,2 - ベンゾイミダゾール及び5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2 - メルカブト - 1,2 - ベンゾイミダゾールと2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

5 - クロロジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 1,2 - ベンゾイミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 1,2 - ベンゾイミダゾール(油)、

5,6 - ピス(ジフルオロメトキシ) - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 1,2 - ベンゾイミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - メトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 1,2 - ベンゾイミダゾール(融点 159

~ 160℃)及び

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 1,2 - ベンゾイミダゾール

が得られる。

2 - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルスルフィニル] - 5 - トリフルオロメトキシ - 1,2 - ベンゾイミダゾール

塩化メチレン 1.0 ml 中 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 5 - トリフルオロメトキシ - 1,2 - ベンゾイミダゾール 0.36 g の溶液へ - 50℃ で塩化メチレン中ヨークロルペルオキシ安息香酸の 0.2 M 溶液 5.5 ml を滴加し、更に 30 分間上記温度で攪拌する。0.3 ml のトリエチルアミンを添加した後、冷たい反応混合物を 5 ml のチオ硫酸ナトリウム 1.0 ml 及び 5 ml の炭酸ナトリウム 1.0 ml の溶液中でかき混ぜ、相の分離後に更に三回 1.0 ml の塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を一回 5 ml のチオ硫酸ナトリウム溶液 5 ml で洗い、乾燥古の

せ、乾燥剤(硫酸マグネシウム)を沪別し、濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで晶出させ、次に塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。融点が 159 ~ 161℃(分解)の無色の固体として 0.27 g (理論量の 72%) の標題化合物が得られる。

同様に、例 1 の他の硫化物をヨークロルペルオキシ安息香酸で酸化することによつて、

5 - クロロジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルスルフィニル] - 1,2 - ベンゾイミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルスルフィニル] - 1,2 - ベンゾイミダゾール(融点 159℃(分解))、

5,6 - ピス(ジフルオロメトキシ) - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルスルフィニル] - 1,2 - ベンゾイミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - メトキシ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチル

スルフィニル] - 1,2 - ベンゾイミダゾール及び

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルスルフィニル] - 1,2 - ベンゾイミダゾールが得られる。

3 - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)メチルチオ] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1,2 - ベンゾイミダゾール

例 1 に記載した操作方法に従つて、2 - メルカブト - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1,2 - ベンゾイミダゾール 1.07 g と 2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシビリジニウムクロリド 0.90 g とをエタノール 1.5 ml 中で 0.5 N 水酸化ナトリウム溶液 1.7 ml を添加して反応させることによつて、1.40 g の標題化合物が黄色の油として得られる。石油エーテルで再結晶すると、融点が 125 ~ 127℃ の無色の結晶の形で生成物が得られる。収量: 1.20 g (理論量の 72%)。

4. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル)メチルスルフィニル] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール

例2に記載した操作方法に従つて、2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル)メチルチオ] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール0.76gを塩化メチレン3.0ml中ヨークロロペルオキシ安息香酸の0.1M溶液1.9mlで-40℃で酸化することによつて抽出後に塩化メチレン中生成物の溶液が得られる。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、乾燥剤を沪別し、濃縮し、残渣を塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルから晶出させる。融点が160~162℃(分解)の無色の結晶の形で0.64g(理論量の82%)の標題化合物が得られる。

5. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル)メチルチオ] - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール

ジオキサン1.5ml及び1日水酸化ナトリウム溶液2.5mlに溶解させる。2時間で8%の次亜塩素酸ナトリウム溶液3mlと1日水酸化ナトリウム溶液3.5mlとの混合物を、冷却しながら0~5℃で滴加する。8%のチオ硫酸ナトリウム溶液5mlを加えた後に濃縮して乾固させ、残渣を水の中に入れ、リン酸塩緩衝液で洗うにする。析出した固体物質を沪取し、乾燥させ、酢酸エステル/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。融点が142~143℃(分解)の無色の結晶として0.45g(理論量の55%)の標題化合物が得られる。

7. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル)メチルチオ] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、2 - メルカブト - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール1.07gと2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシ - 3 - メ

2 - メルカブト - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール1.0gをエタノール1.5ml及び1日水酸化ナトリウム溶液8.5mlに溶解させ、2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシビリジニウムクロリド0.90gを加え、20時間攪拌する。水3.0mlを添加した後、三回3.0mlずつの塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン相を一回0.1日水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を沪別した後に完全に濃縮する。融点が55~57℃の無定形固体残渣として1.51g(理論量の94%)の標題化合物が得られる。

6. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル)メチルスルフィニル] - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール

2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル)メチルチオ] - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール0.8gを

チルビリジニウムクロリド0.96gとをエタノール1.2ml中で0.5日水酸化ナトリウム溶液17mlを添加して反応させることによつて、融点が127~128℃の1.46g(理論量の83%)の標題化合物(無色粉末)が得られる。

8. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル)メチルスルフィニル] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール

例2に記載した操作方法に従つて、2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル)メチルチオ] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール0.99gを塩化メチレン中ヨークロロペルオキシ安息香酸の0.2M溶液1.2mlで-40℃そして1.5時間の反応時間で酸化することによつて、0.8gの淡黄色の油が得られる。塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで二回再結晶することによつて、融点が125℃(分解)の無色の結晶の形で0.30g(理論量の34%)の標題化合物

物が得られる。

9. 5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ] - 1 日 - ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾール0.38g (2 mMol)と2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジニウムクロリド0.48g (2 mMol)とをエタノール1.0ml中で1N水酸化ナトリウム溶液8.8mlを加えて反応させることによつて2時間後に50℃で、融点が100~102℃の0.64g (理論量の84%)の標題化合物(無色の結晶粉末)が得られる。

10. 2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ] - 5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ) - 1 日 - ベンゾイミダゾール
エタノール1.0ml、水1.0ml及び2N水酸化ナトリウム溶液1.0ml中2-メルカブト-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1日

ルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジル)メチル]-1日-ベンゾイミダゾール(融点137~138℃)が得られる。

11. 2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ] - 5-トリフルオロメトキシ - 1 日 - ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、2-メルカブト-5-トリフルオロメトキシ-1日-ベンゾイミダゾール1.15gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジニウムクロリド1.20gとをイソプロパノール2.0ml中で0.5N水酸化ナトリウム溶液2.05mlを添加して反応させることによつて1.40g (理論量の70%)の標題化合物が得られる。ジイソプロピルエーテル/石油エーテルで再結晶することによつて融点が94~97℃の生成物が得られる。

同様に、2-メルカブト-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1日-ベンゾイミダゾル、

-ベンゾイミダゾール0.46g (1.7 mMol)の溶液へ、2-クロロメチル-3,4-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド0.38g (1.7 mMol)を添加する; 1時間20℃で攪拌した後、再び水1.0mlを滴加する; 次に20℃で再度4時間攪拌する。析出した固体物質を汎取し、0.01N水酸化ナトリウム溶液でそして次に水で中性になるまで洗い、恒量になるまで乾燥させる。融点が98~102℃の無色の結晶粉末として0.63g (理論量の90%)の標題化合物が得られる。

同様に、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾール及び5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾールと2-クロロメチル-3,4-ジメトキシピリジニウムクロリドとを反応させることによつて、5-ジフルオロメトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ] - 1 日 - ベンゾイミダゾール(融点104~108℃)及び5-ジフ

ール、5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾール、5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾール、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカブト-6-メトキシ-1日-ベンゾイミダゾール及び5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-メルカブト-1日-ベンゾイミダゾールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチル-ピリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ] - 5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1日-ベンゾイミダゾール、

5-クロロジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ] - 1 日 - ベンゾイミダゾール、

5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルチオ] - 1 日 - ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール及び

5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール

が得られる。

12 2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

例2に記載した操作方法に従つて、2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール0.24gを塩化メチレン中ヨークロロペルオキシ安息香酸の0.2M溶液3.3mlで-50℃で酸化後そして塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで再結晶することに

よつて0.19g(理論量の76%)の標題化合物が無色の粉末として得られる: 158~159℃で分解。

同様に、上記例9ないし11の塩化物をヨークロロペルオキシ安息香酸で酸化することによつて

2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-クロロジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール(融点133~135℃(分解))、

5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリ

ジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール、

2-[(5,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール(融点117~119℃(分解))及び

5-ジフルオロメトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール(融点136℃(分解))

が得られる。

13 2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキ

シ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-[(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)]ベンゾイミダゾール

エタノール10ml及び1M水酸化ナトリウム溶液10ml中2,2-ジフルオロ-5H-[(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)]ベンゾイミダゾール-6-テオール0.92gの溶液へ2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリド0.96gを添加する。黄色の反応混合物を1時間20℃で搅拌し、再度10mlの水を添加し、その際無色の固体物質が析出し、更に5時間搅拌し、沪過し、1M水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄し、恒量になるまで乾燥させる。無定形の粉末を塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。融点が160~61℃の無色の結晶の形で1.5g(理論量の93%)の標題化合物が得られる。

同様に、6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-[(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)]ベンゾイミダゾール-2-テオール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール-2-チオールまたは6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール-2-チオールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリドとを反応させることによつて

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルチオ}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルチオ}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール及び

6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルチオ}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベン

ゾイミダゾールが得られる。

14. 2,2-ジフルオロ-6-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルスルフィニル}$]-5H-[1,3]-ジオキソロ[4,5-エ]ベンゾイミダゾール

塩化メチレン10ml中の2,2-ジフルオロ-6-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルチオ}$]-5H-[1,3]-ジオキソロ[4,5-エ]ベンゾイミダゾール0.80gの-40℃に冷却した懸濁液へ10分間で塩化メチレン中エ-クロルペルオキシ安息香酸の0.1M溶液21mlを滴加する。更に20分間攪拌し、その際温度を-20℃に上昇させ、トリエチルアミン0.5mlを添加し、反応混合物を各場合に5%のチオ硫酸ナトリウム及び5%の炭酸ナトリウムの溶液40ml中にそそぎ込む。周の分離後に水相を更に二回20mlずつの塩化メチレンで抽出する；合わせた有機相はそれぞれ5mlのチオ硫酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムの溶液から成る混合物で洗浄し、乾燥させ、濾

抽出する。残渣を塩化メチレン/ジイソブロピルエーテルで再結晶する。0.628g(理論量の75%)の標題化合物が得られる；分解点189～190℃。

同様に、例13で挙げた他の硫化物をエ-クロロペルオキシ安息香酸で酸化することによつて

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルスルフィニル}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルスルフィニル}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール及び

6,7-ジヒドロ-2-[$(4,5\text{-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル})\text{メチルスルフィニル}$]-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾールが得られる。

15. 6-[$(4,5\text{-ジメトキシ-2-ビリジル})\text{メチルチオ}$ -5H-[1,3]-ジオキソロ[4,5-エ]ベンゾイミダゾール

例13に記載した操作方法に従つて5H-[1,3]-ジオキソロ[4,5-エ]ベンゾイミダゾール-6-チオール0.858gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシビリジニウムクロリド0.988gとをエタノール10ml及び水10ml中で1N水酸化ナトリウム溶液8.5mlを添加して反応させることによつて20時間の反応時間の後にして溶剤を減圧で濃縮して10mlの量にした後にかつ色がかつた固体物質が得られる。粗生成物を塩化メチレン30mlに溶解させ、漂白土(例えばToneosil③)で澄ませ、濃縮し、ジイソブロピルエーテルを添加して晶出させ、今や淡黄色の固体物質をメタノール5ml中で十分に煮る。融点が198～200℃の無色の固体物質として0.908g(理論量の60%)の標題化合物が得られる。

16. 6-[$(4,5\text{-ジメトキシ-2-ビリジル})$

メチルスルフィニル) - 5 H - [1,3] - ジ
オキソロ[4,5 - 2] ベンゾイミダゾール

例 14 に記載した操作方法に従つて、6 - [4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル] メチルチオ) - 5 H - [1,3] - ジオキソロ - [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール 0.78 を 2 - クロロペルオキシ安息香酸の 0.1 M 溶液 2.5 ml で酸化することによつて、ジエチルエーテルで再結晶した後に、融点が 199°C (分解) の無色の結晶の形で 0.278 の標題化合物が得られる。

17. 2,2 - ジフルオロ - 6 - [(3,4 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルチオ] - 5 H - [1,3] - ジオキソロ - [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール

例 13 に記載した操作方法に従つて、2,2 - ジフルオロ - 5 H - [1,3] - ジオキソロ [4,5 - 2] - ベンゾイミダゾール - 6 - チオール 0.698 (3 mMol) と 2 - クロロメチル - 3,4 - ジメトキシビリジニウムクロリド 0.678 (3 mMol) をエタノール 1.0 ml と水 1.0 ml と

シ - 3 - メチルビリジニウムクロリド 0.958 (4 mMol) と一緒にイソプロパノール 3.0 ml 中で搅拌下で加熱して沸騰させる。析出した固体物質を沪取し、イソプロパノールと一緒に十分に搅拌し、再度沪取し、恒量になるまで乾燥させる。融点が 206°C (分解) の無色の固体物質として標題化合物の二塩酸塩を 1.0 g (理論量の 59%) 得る。

18. 2,2 - ジフルオロ - 6 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルチオ] - 5 H - [1,3] - ジオキソロ - [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール

エタノール 9 ml 及び水 4 ml 中 2,2 - ジフルオロ - 5 H - [1,3] - ジオキソロ [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール - 6 - チオール 0.698 及び 2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシビリジニウムクロリド 0.678 の 5.0 ml に加熱した溶液へ、1 分間で 1 N 水酸化ナトリウム溶液 4.3 ml を滴加する。透明な反応混合物を 20°C に冷却すると短時間後に無色の沈殿が析出する。更

の混合物中で 2 N 水酸化ナトリウム溶液 5.5 ml を添加して反応させることによつて 1.0 時間の反応時間の後に融点が 185 ~ 187°C の微細結晶の無色の粉末として 1.05 g (理論量の 92%) の標題化合物が得られる。

同様に、5 H - [1,3] - ジオキソロ [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール - 6 - チオールと 2 - クロロメチル - 3,4 - ジメトキシビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、6 - [(3,4 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルチオ] - 5 H - [1,3] - ジオキソロ [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール (融点 155 ~ 157°C) が得られる。

18. 6 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) メチルチオ] - 5 H - [1,3] - ジオキソロ - [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール

5 H - [1,3] - ジオキソロ [4,5 - 2] ベンゾイミダゾール - 6 - チオール 0.788 (4 mMol) を 2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキ

に 5 時間 20°C で搅拌しヌンチエで吸引沪取し、1 N 水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄し、恒量になるまで乾燥させる。生のままの色の固体物質を塩化メチレン 1.0 ml に溶解させ、不溶性成分を沪別し、沪液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え且つ冷却することによつて晶出させる。融点が 189 ~ 191°C の 1.02 g (理論量の 90%) の標題化合物が得られる。

同様に、6,6,7 - トリフルオロ - 6,7 - ジヒドロ - 1 H - [1,4] - ジオキシノ [2,3 - 2] ベンゾイミダゾール - 2 - チオール、6 - クロロ - 6,7,7 - トリフルオロ - 6,7 - ジヒドロ - 1 H - [1,4] - ジオキシノ [2,3 - 2] ベンゾイミダゾール - 2 - チオール、または 6,7 - ジヒドロ - 1 H - [1,4] - ジオキシノ [2,3 - 2] ベンゾイミダゾール - 2 - チオールと 2 - クロロメチル - 4,5 - ジメトキシビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

6,6,7 - トリフルオロ - 6,7 - ジヒドロ - 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチ

ルチオ] - 1 日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ] - 1 日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール及び、

6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ] - 1 日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾールが得られる。

20 2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5日 - [(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール

2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ] - 5 日 - [(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール

同様に、第17ないし19で挙げた他の硫化物を次亜塩素酸ナトリウム溶液で酸化することによつて

2,2-ジフルオロ-6-[(3,6-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5日 - [(1,5)-ジオキソロ-[4,5-エ]-ベンゾイミダゾール[融点177~178℃(分解)]、

6-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5日 - [(1,5)-ジオキソロ-[4,5-エ]-ベンゾイミダゾール、

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール、

6-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5日 - [(1,5)-ジオキソロ-[4,5-エ]ベンゾイミダゾール[融点170~171℃(分解)]、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-

0.76 gをジオキサン10 ml及び1 N水酸化ナトリウム溶液2 mlの中に溶解させる。氷冷しながら先ず等モル量の——1.8当り1モルの水酸化ナトリウム溶液を加え、滴定した次亜塩素酸ナトリウム水溶液を加え、1時間後に再度1当量そして3時間後に等モルの半分の量次亜塩素酸ナトリウムを完全な反応が実現されるよう添加する。4時間の反応時間の後に5%のチオ硫酸ナトリウム溶液5 mlと追加の2.5 mlのジオキサンとを加え、上のジオキサン相を分離し、一回5 mlのチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、回転蒸発器で濃縮する。油状の残渣を水20 ml及び酢酸エチル10 mlの中に溶解させ、pH6.8の緩衝液約100 mlで中和する。析出した固体をタッヂで吸引沈取し、水で洗い、タッヂでアセトンと一緒に十分に搅拌し、乾燥させる。無色の結晶の形で0.7 g(理論量の87%)の標題化合物が得られる: 21.1~21.3℃で分解。

ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール及び

6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1日 - [(1,4)-ジオキシノ[2,3-エ]ベンゾイミダゾール

が得られる。

21 2-メルカブト-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1日-ベンゾイミダゾール

(a) 1-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンゼン5.5 gをエタノール300 ml中に10%のパラジウム炭0.5 gで回転水素添加装置で大気圧で1時間20~45℃で水素添加し、触媒を沪別し、溶液を40℃で減圧で濃縮する。4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)アニリンを冰酢酸100 mlで希釈し、無水酢酸2.5 mlを室温で滴加し、

30分後に水2mlを加え、短時間後に溶液を50℃で減圧で濃縮し、氷水500mlを加える。融点が121～122℃の56g(97%)のN-(4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミドが得られる。

- (b) 前記の化合物55gをジクロルメタン380mlに溶解させ、100%の硝酸55mlを10分間の中に室温で滴加し、更に6時間攪拌する。次に有機溶液を炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。(シクロヘキサンから)融点が80～81℃の65g(100%)のN-(2-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミドを得る。
- (c) 前記の化合物63gをメタノール450mlに溶解させ、室温で6M水酸化ナトリウム溶液106mlを滴加し、氷浴で冷却し、氷900mlを滴加することによって53g(98%)の2-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフル

オロエトキシ)-アニリンを沈殿させる(融点85～86℃)。

- (d) 前記の化合物33gをイソプロパノール約600ml中で10%のパラジウム炭1gで回転水素添加装置で加圧せずに室温で水素添加する。触媒を吸引戻し、4Mのエーテル中の塩化水素で融点が275～276℃(分解)の34g(89%)の4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリドを沈殿させる。
- (e) 前記の化合物33gにエタノール330ml、水60ml、水酸化ナトリウム8.9g及び(イソプロパノールで再結晶した)カリウム-0-エチルジチオカーボネート23gを加え、15時間還流下で加熱して沸騰させる。氷水1,2lを加え、水酸化ナトリウム溶液でpH3～14にし、活性炭で澄ませ、希塩酸でpH3.5まで沈殿させる。(イソプロパノールから)融点が316～319℃の標題化合物27g(91%)を得る。

22 2-メルカブト-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

例21(e)と同様に、4-トリフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリド(0.A.55, 23408a, 1961を参照)とカリウム-0-エチルジチオカーボネート及び水酸化ナトリウム溶液とをエタノール中で反応させることによって75%の収率で融点が305～307℃(分解、トルエンから)の標題化合物を得る。

23 2-メルカブト-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

(a) 50gの1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-ニトロベンゼン(Bsynthesis 1980, 第727頁)を例21(e)と同様に水素添加し、アセチル化する。50g(95%)のN-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセトアミド(融点140～141℃)を得る。

(b) 前記の化合物42gを100%硝酸9.7ml

と一緒に冰酢酸290ml中で18時間室温で攪拌し、水で沈殿させる。47g(94%)のN-(2-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミド(融点117～118℃)を得る。

- (c) 前記の化合物47gを例21(c)と同様に水素添加し、58.7g(97%)の2-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-アニリン(融点84～85℃)を得る。
- (d) 前記の化合物37gを例21(d)と同様に水素添加し、融点が230～233℃(分解)の41g(94%)の4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリドを得る。
- (e) 例21(e)と同様に、前記の化合物36gから30g(94%)の標題化合物(融点288～290℃)を得る。

24. 5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカブト-1-ヨーベンゾイミダゾール

- (a) 10.0 g のヨー-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-アセトアミド(融点 101~103°C, 4-クロロジフルオロメトキシアニリン及び無水酢酸から)及び100%硝酸 12.3 mL をジクロルメタン 80 mL 中で4時間20℃で搅拌する。炭酸水素カリウム水溶液で中和し、有機層を濃縮し、11.4 g (9.6%) のヨー-(4-クロロジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド(融点 89~91°C)を得る。
- (b) 5 g でメタノール 200 mL 中の前記化合物 10.5 g ヘメタノール中ナトリウムメチラートの30%溶液 8.6 mL を滴加し、2時間冷却せずに搅拌し、冰水を加え、吐出にし、8.7 g (9.7%) の4-クロロジフルオロメトキシ-2-ニトロアニリン(融点 40~42°C)を得る。
- (c) 前記の化合物 9.5 g を10%のバラジウム水溶液 100 mL 中で室温で搅拌する。炭酸水素カリウム水溶液で中和し、有機層を濃縮し、11.4 g (9.6%) のヨー-(4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド(融点 89~91°C)を得る。

(d) 前記の化合物 9.5 g を10%のバラジウム水溶液 100 mL 中で室温で搅拌する。炭酸水素カリウム水溶液で中和し、有機層を濃縮し、11.4 g (9.6%) のヨー-(4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド(融点 89~91°C)を得る。

炭 0.6 g で加压せずにメタノール 200 mL 中で水素添加し、液塩酸を加え、戻過し、濃縮し、ジイスプロピルエーテルと一緒に搅拌する。8.5 g (9.7%) の4-クロロジフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。

(d) 前記の化合物 8.5 g から、例 21 (e) と同様に、融点が 268~270°C (分解) の 6.3 g (7.2%) の標題化合物が得られる。

25. 5-ジフルオロメトキシ-2-メルカブト-1-ヨーベンゾイミダゾール

- (a) 11.8 g のヨー-(4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド (L.M.Jagupol'ski 等: J.General Chemistry (USSR) 39, 190 (1969)) をジクロルメタン 200 mL 中で 100%塩酸 12.1 mL と一緒に 1.5 時間室温で搅拌する。21 (b) と同様に、13.5 g (92%) のヨー-(4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド(融点 71~73°C)を得る。

- (b) 例 24b と同様にそれから 9.6% の収率で 4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロアニリン(融点 68~70°C)を得る。
- (c) 例 24c と同様に 9.4% の収率で 4-ジフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。
- (d) 例 24d と同様に 7.8% の収率で融点が 250~252°C (イソブロバノールから) の標題化合物を得る。

26. 5,6-ジス(ジフルオロメトキシ)-2-メルカブト-1-ヨーベンゾイミダゾール

- (a) 水 500 mL 及びジオキサン 400 mL 中ブレンツカテキン 100 g、水酸化ナトリウム 220 g 及び亜ニチオン酸ナトリウム 6.0 g の溶液中へ 5.0~5.5°C で 275 g のクロロジフルオロメタンをエル・エヌ・セドバ (L.N.Sedova) 等, Zh.Org.Khim 6, 568 (1970) と同様に導入する。6.1~6.2°C / 1.0~1.1 kPa で蒸留して 1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゼンと 2-ジ

フルオロメトキシフェノールとの混合物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィーによつて分離する。

(b) ジクロルメタン 150 mL 中 1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゼン 1.5 g 及び 100%の硝酸 15 mL の溶液を 7 時間室温で搅拌する。炭酸水素カリウム溶液で中和し、有機層を分離し、シリカゲル/酢酸エチル (4:1) によつてシリカゲルでクロマトグラフーする。1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロベンゼンを得る。例 21a と同様にこれを水素添加し、アセチル化してヨー-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド(融点 81~83°C)にする。例 21 と同様に更にヨー-(4,5-ビスヨー-(4,5-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-ニトロフェニル)アセトアミド(融点 65~67°C), ヨー-(4,5-ビス(ジフルオロメトキシ)

-2-ニトロ)アニリン(融点 107~109 °C), 4,5-ビス(ジフルオロメトキシ)-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリド及び融点が 285~287 °C(分解; イソブロベノールから)の標題化合物を得る。

27. 5-ジフルオロメトキシ-2-メルカブト-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

- (a) 水 500 ml 及びジオキサン 500 ml 中グアヤコール 55.5 g 及び水酸化ナトリウム 130 g の溶液中へ 60 °C でクロロジフルオロメタン約 5.8 g を導入する。混合物を 10 °C で済過し、有機層を分離し、無水の炭酸カリウムで乾燥させ、蒸留する。沸点が 75~76 °C / 0.9 kPa の 5.6 g (73%) の 1-ジフルオロメトキシ-2-メトキシベンゼンを得る。
- (b) ジクロルメタン 250 ml 中前記化合物 4.7 g の溶液へ 0~5 °C でジクロルメタン 9.0 ml 中 100% 硝酸 33.6 ml の溶液を滴加し、

30 分後に冰水 250 ml を加え、炭酸水素カリウムで中和する。乾燥させた有機相を減圧で濃縮し、残渣をシクロヘキサンで再結晶する。5.3 g (90%) の 1-ジフルオロメトキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン(融点 48~49 °C)を得る。これを例 21a と同様に水素添加し、アセチル化する。90% の収率で 1-(3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)アセトアミド(融点 129~130 °C)を得る。

- (c) 前記化合物 4.6 g を 100% 硝酸 33 ml でジクロルメタン中で前記処方と同様にニトロ化する。99% の収率で 1-(5-ジフルオロメトキシ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アセトアミド(融点 116~117 °C)を得る。
- (d) 前記化合物 5.4 g をメタノール 810 ml 中で 1 時間 30 分のメタノール性ナトリウムメテラート溶液 44.8 ml と一緒に室温で搅拌する。減圧で濃縮し、冰水及び冰酢酸を

pH 8 まで加え、99% の収率で 5-ジフルオロメトキシ-5-メトキシ-2-ニトロアニリン(融点 144~145 °C)を得る。

- (e) 前記の化合物 2.5 g をメタノール 300 ml 中で 10% のパラジウム炭 1.25 g で例 21a に従つて水素添加する。融点が 218~220 °C(分解)の 2.6 g (88%) の 3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシ-1,2-フェニレンジアミンジヒドロクロリドを得る。

- (f) 前記の化合物 2.5 g と 1.9 g のカリウム-1-ロ-エチルジチオカーボネートとを例 21a に従つて反応させる。融点が 280~282 °C(分解; イソブロベノールから)の 2.0 g (89%) の標題化合物を得る。

28. 5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-メルカブト-1H-ベンゾイミダゾール

- (a) 例 27a と同様に 2-フルオロフェノール及びクロロジフルオロメタンから 1-ジフルオロメトキシ-2-フルオロベンゼン

(沸点 7.6 °C / 10 kPa; $n_D^{20} = 1.4340$)を得る。

- (b) ジクロルメタン 300 ml 中の前記化合物 3.0 g へ -10 °C で 100% の硝酸 38.4 ml を滴加し、1 時間 -10 °C でそして 2.5 時間 0 °C で搅拌する。冰水を加え、中性にし、酢酸エチル/シクロヘキサン(4:1)によつてシリカゲルでクロマトグラフィーする。約 90% の 1-ジフルオロメトキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼンと 10% の 1-ジフルオロメトキシ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンとを(NMR-スペクトル)含む 3.4 g の油を得る。

- (c) 前記の混合物 3.0 g を例 21a と同様に水素添加してアセチル化する。トルエンで再結晶して融点が 112~113 °C の 2.1 g (65%) の 1-(4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル)アセトアミドを得る。

- (d) ジクロルメタン 200 ml 中の前記化合物 2.0 g へ 20 °C で 100% の硝酸 22.5 ml を

- 30分間に滴加し、15時間室温で攪拌する。例27cと同様に、89%の收率で融点が72~74℃(シクロヘキサンから)の β -(4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミドを得る。1M塩酸と一緒にメタノール中で60℃で数時間攪拌することによつて95%の收率で融点が95~97.5℃の4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-2-ニトロアニリン及び例27cと同様に85%の收率で4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。210℃から分解。
- (e) 前記化合物15gとカリウム-0-エチルジオカーボネートとを例21bに従つて反応させる。融点が275~276℃(分解、イソブロベノールから)の11.1g(84%)の標題化合物を得る。

29. 2,2-ジフルオロ-5-エトロ[1,3]-ジオキソロ[4,5-エ]ベンゾイミダゾール

- 取する。融点が365~370℃(分解)の24g(91%)の標題化合物を得る。
30. 6,6,7-トリフルオロ-4,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシン[2,3-エ]ベンゾイミダゾール-2-チオール
- (a) 2,2,5-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン50gへ5℃で1時間中に69%の硝酸59.5mLと97%の硫酸46mLとの混合物を滴加する。1時間10℃で、1時間20℃でそして5分間40℃で攪拌し、200gの氷にそそぎ、ジクロルメタンで抽出し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で蒸留する。沸点68.5℃(0.15mmbar)そして n_{D}^{20} 1.5080の58g(94%)の、2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-(及びア-ニトロ)-1,4-ベンゾジオキシンの混合物を得る。10μの溶触シリカカラム(Fused Silica Sausage)(Chrompack社)によるガスクロマトグラムは2:3の比の

-6-チオール

- (a) 4-アミノ-2,2-ジフルオロ-5-エトロ-1,3-ベンゾジオキソール30gをメタノール300mL中で10%のペラジウム炭0.5gで回転水素添加装置で大気圧及び室温で水素添加し、2.5当量のメタノール活性塩化水素溶液を加え、沪過し、溶液を減圧で濃縮し、イソブロベノール及びエーテルを加え、融点が232~233℃(分解)の35g(97%)の2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4,5-ジアミン-ジヒドロクロリドを得る。
- (b) エタノール300mL中の前記化合物30gに水55mL中の(イソブロベノールで再結晶した)カリウム-0-エチルジオカーボネート24g及び水酸化ナトリウム9.2gを加え、15時間還流下で加熱して沸騰させる。1.5Lの水にそそぎ、水酸化ナトリウム溶液で中和し、活性体で澄ませ、濃塩酸で熱時沈殿させ、沈殿を冷時吸引沪
- 二つのピークを示す。
- (c) 35gの異性体混合物をエタノール400mL中で10%のペラジウム炭3gで大気圧そして20~30℃で回転水素添加装置で水素添加し、減圧で濃縮する。30.5g(100%)の、6-アミノ-(及びア-アミノ)-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシンの液状混合物を得る。
- (d) 26gの前記異性体混合物に20~30℃で、無水酢酸15.3gと冰酢酸15mLとから成る混合物を滴加し、30分間30℃で攪拌し、水1mLを加え、30分間30℃で攪拌し、溶剤を減圧で蒸留により除く。トルエンで再結晶することによつて融点が128~133℃の異性体アセトアミノ誘導体の混合物のフラクション19gを得る。
- (e) ジクロルメタン200mL中に懸濁させたアセトアミノ誘導体の異性体混合物17gへ-6ないし-8℃で、ジクロルメタン60

m^l 中に溶解させた 100 % の硝酸 1.4 m^l を滴加し、2 時間 0 ℃ でそして一夜室温で攪拌する。氷 110 g にそそぎ、有機相を分離し、水で洗い、減圧で濃縮する。残渣 (19.88) をエタノール 20 m^l で再結晶する。6-アセトアミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと 7-アセトアミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物 15.5 g を得る。

(e) 前記の生成物の混合物 14.58 をメタノール 80 m^l 中で室温そして大気圧で 10 % のペラジウム炭 1 g で 2.5 時間の中に水素添加する。更に 0.5 時間室温で攪拌し、氷 200 g にそそぎ、6-アミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと 7-アミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合

物 11.78 を得る。試料をシクロヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) でシリカゲルカラムによつて、デューテロクロロホルムでの 6.0 MHz の装置による NMR-スペクトルが同一の、融点が 110.5 ~ 111.5 ℃ 及び 120 ~ 121 ℃ の二つの純粋な異性体に分離する。

(f) 前記の異性体混合物 10.98 をメタノール 300 m^l 中で室温そして大気圧で 10 % のペラジウム炭 1 g で 2.5 時間の中に水素添加する。30 m^l の 4 M のメタノール中の塩化水素を滴加し、戻過し、減圧で濃縮し、エーテル 100 m^l と一緒に攪拌する。12.6 g (9.8 %) の 2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6,7-ジアミンジヒドロクロリド (融点 > 250 ℃) を得る。

(g) 前記化合物 1.2 g 及び (イソプロパノールで再結晶した) カリウム-0-エチルジチオカーボネート 8.5 g をエタノール 120 m^l 中で 4 M 水酸化カリウム水溶液 20.5 m^l

と混合し、1.7 時間逆流下で加熱して沸騰させる。氷 300 g にそそぎ、水酸化カリウム溶液で pH 1.2 ~ 1.3 にし、活性炭で澄ませ、濃塩酸で沈殿させる。アルカリ性の水性-アルコール性溶液から酸で再び沈殿させることによつて、融点が 309 ~ 310 ℃ (分解) の 1.0 g (9.8 %) の標題化合物を得る。

31. 6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]-ジオキシノ[2,3-α]ベンゾイミダゾール-2-チオール
 (a) 2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン 18 g へ 5 ℃ で 6.5 % の硝酸 18.3 m^l と 97 % の硫酸 15.4 m^l との混合物を滴加し、2 時間 5 ~ 10 ℃ で攪拌し、氷にそそぐ。塩化メチレンで抽出し、2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-(及び 7-ニトロ)-1,4-ベンゾジオキシンの混合物 21.3 g を油として得る。

(b) 例 3.0 (b) と同様にそれから 9.5 % の収率で 2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-(及び 7-)アミンの油状混合物を得る；これは例 3.0 (c) に従つて相当するアセトアミノ誘導体の混合物に定量的に変えられる。

(c) 前記の混合物 1.9 g をジクロルメタン 190 m^l 中で 100 % の硝酸 16 m^l と一緒に攪拌し、反応生成物をシクロヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) によるシリカゲルでのクロマトグラフィーによつて精製する。6-アセトアミノ-2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと 7-アセトアミノ-2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物 1.5 g を淡黄色の油として得る。

(d) メタノール 100 m^l 中の前記混合物 14.5 g

(分解) の 9.6 g (74%) の標題化合物

を得る。

32. 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビ

リジニウムクロリド

(a) 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビ
リジニウムクロリド

塩化メチレン 40 ml 中 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシビリジン 5 g の 0 °C に冷却した溶液へ 1 時間で、塩化メチレン 10 ml に溶解させた塩化チオニル 5 ml を滴加し、次に 4 時間 20 °C で攪拌し、その際反応混合物は赤色に着色し、トルエン 5 ml を加え、回転蒸発器で完全に濃縮する (30 °C / 5 mbar)。油状残渣を 50 ml の熱ヘイソプロパンールに溶解させ、少量のトンシリ (Tonsil®) で澄ませ、汎過し、再び濃縮する。トルエン 10 ml の中へ入れ、溶液を石油エーテルで結晶化させる。氷浴で冷却後、吸引汎取りし、石油エーテルで洗い、乾燥させる。4.6 g (理論量の 70%)

へ 5 °C でメタノール中ナトリウムメチラートの 30% 溶液 10.2 ml を滴加し、1.5 時間冷却せずに攪拌し、氷にそそぎ、希塩酸で中和し、ジクロルメタンで抽出し、減圧で濃縮する。6-アミノ-2-クロロ-2,3,5-トリフルオロー-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと 7-アミノ-2-クロロ-2,3,5-トリフルオロー-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物 12.7 g を橙色の油として得る。

- (b) 前記の混合物 12.4 g を例 30 (b) と同様に水素添加する。12.68 (99%) の 2-クロロ-2,3,5-トリフルオロー-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6,7-ジアミン-ジヒドロクロリドを得る。
- (c) 前記の化合物 12.4 g を例 30 (b) と同様に 9.1 g のカリウム-0-エチルジチオカーボネート及び水酸化カリウム溶液とエタノール中で反応させる。融点が 288 ~ 290 °C

の標題化合物 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジニウムクロリドを無色の固体物質として得る；160 ~ 161 °C で分解。

(d) 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジン 4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド 1.9 g を 30 分間で、80 °C に加熱した無水酢酸 60 ml へ、温度が 100 °C 以上に上がらないように加える。更に 45 分後に 85 °C で過剰の無水酢酸を減圧で蒸留により除き、中間体の 2-アセトキシメチル-4,5-ジメトキシビリジンから事实上成る油状の暗色の残渣を 2 日水酸化ナトリウム溶液 80 ml と一緒に 1 時間 80 °C で攪拌する。水 80 ml で希釈しそして冷却した後に、8 回 100 ml ずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回 1 日水酸化ナトリウム溶液で洗い、乾燥させ、濃縮し、結晶質のかぶ色がかぶたる残渣をトルエンで再結晶する。融点が 122 ~ 124 °C の 1.4 g (理論量の 74%) の 2

-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシビリジンを得る。

- (e) 4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド乾燥メタノール 170 ml 中 5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビリジン-1-オキシド 16.9 g の懸濁液へ 30% のナトリウムメチラート溶液 20 ml を滴加し、1.5 時間 20 °C でそして次に 4 時間 50 °C で攪拌する。氷冷しながら濃硫酸を注意深く与えることにより油へし、濃縮し、残渣を塩化メチレン 200 ml と一緒に十分に攪拌し、不溶性成分を汎別し、トルエン 10 ml を加え、再び濃縮して乾固する。15.2 g (理論量の 98%) の 4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシドを融点 118 ~ 121 °C の無色結晶として得る。

- (f) 5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビリジン-1-オキシド
60 °C に加熱した 60% の硝酸 35 ml へ 5

- (a) メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド 21.2 g を、反応混合物の温度が 80 ℃を越えないように加える。1 時間 80 ℃で搅拌し、完全に反応させるために更に 15 mL の 100 % の硝酸を加え、更に 2 時間 60 ~ 70 ℃で搅拌する。後処理のために 300 g の氷にそそぐ。析出した黄色の沈殿をスッテエで戻取し、水で洗い、乾燥させる。乾燥した固体物質を塩化メチレン 200 mL と一緒に十分に煮沸し、戻取し、乾燥させる。戻液を濃縮して追加の、薄層クロマトグラフィーで純粋な生成物を単離する。融点が 201 ~ 202 ℃の 22.3 g (理論量の 87 %) の 5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロピリジン-1-オキシドを得る；黄色の結晶。
- (b) 5-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド水酢酸 300 mL 中 5-メトキシ-2-メチルピリジン 60.9 g の溶液へ 60 ℃で 50 % の過酸化水素溶液 120 g を 1 時

間で滴加し、3 時間搅拌する。活性は二酸化マンガンを添加して過剰な過化合物を分解させた後、戻取し、濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 mL 中で熱時温ませ、再び濃縮し、0.3 mbar で蒸留する。54 g (理論量の 77 %) の 5-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシドを速かに凝固する油 (沸点 130 ℃) として得る；融点 80 ~ 84 ℃。

- (c) 5-メトキシ-2-メチルピリジン
メタノール 400 mL 及びジメチルスルホキシド 500 mL 中水酸化カリウム 84 g の溶液へ 1 時間で 3-セドロキシ-6-メチルピリジン 150 mL を加える。メタノールを回転蒸発器で除いた後、冰冷しながら、ジメチルスルホキシド 100 mL に溶解させたヨウ化メチル 213 g を滴加し、15 時間 20 ℃で搅拌し、反応混合物を水蒸気蒸留する。留出物を抽出器で連続的に塩化メチレンによつて抽出し、抽出液を濃縮する。85 g

(理論量の 5.6 %) の 5-メトキシ-2-メチルピリジンを無色の油として得る。

3.3 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジニウムクロリド

- (a) 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジニウムクロリド
例 3.2 (a) に記載した操作方法に従つて、2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジン 2.7 g と塩化チオニル 4 g とを塩化メチレン 25 mL 中で反応させることによつて 1 時間の反応時間の後に、簡単化した後処理方法で、即ちトルエン 10 mL を添加し、塩化メチレンと過剰な塩化チオニルとを蒸留で除き、析出した結晶を吸引戻取し、乾燥させることによつて、3.45 g (理論量の 99 %) の標題化合物を無色の結晶として得る；125 ~ 26 ℃で分解。
- (b) 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジン

4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルピリジン-1-オキシド 4,5 g を無水酢酸 20 mL 中で 50 分間 110 ℃に加熱し、次に回転蒸発器で濃縮する。中間体の 2-アセトキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジンから成る油状残渣を 3 N 水酸化ナトリウム溶液 30 mL 中で 2 時間 80 ℃で搅拌し、冷却後 5 回 30 mL ずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回 2 N 水酸化ナトリウム溶液で洗い、乾燥させ、濃縮し、残渣を石油エーテルと搅拌して混ぜ、吸引戻取し、乾燥させる。融点が 91 ~ 92 ℃の 4.0 g (理論量の 89 %) の 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルピリジンを得る。

- (c) 4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルピリジン-1-オキシド 4,5 -ジメトキシ-2,3-ジメチルピリジン 6.3 g を塩化メチレン 120 mL に溶解させ、連続的に 20 g の 2-クロルペルオキシ安息香酸を加え、先づ

2時間20℃でそして次に4時間40℃で搅拌する。5%水酸化ナトリウム溶液20mlを添加した後、三回5%のチオ硫酸ナトリウム-及び5%の炭酸ナトリウム-溶液から成る混合物で洗い、水相を二回塩化メチレンで再び抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。

4.6g(理論量の6.6%)の4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン-1-オキシドを得る。塩化メチレン/メタノール19:1での $\eta_{sp}^{\text{D}}\text{-}\text{値は}0.25\text{になる。}$

(d) 4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン

例3-2(2)に記載した操作方法に従つて、5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン9.18gをジメチルスルホキシド50ml中で先ず水酸化ナトリウム3.6gと、次にヨウ化メチル8.95gと反応させることによつて7.4g(理論量の74%)の4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン

を無色の除々に晶出する油として得る；融点36~38℃。

(e) 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン-1-オキシド1000gを100℃で搅拌しながら7時間で無水酢酸38に加え、更に3時間100℃で搅拌する。冷却させ、70℃/10mbarで完全に濃縮し、次に10⁻²mbarで蒸留する。95~145℃の沸騰区間のフラクション(中間体の5-アセトキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジンと2-アセトキシメチル-4-メトキシ-3-メチルビリジンとから成る混合物)を取り(952g)。50℃に加熱した2%水酸化ナトリウム溶液3.5Lを30分間で加える。

透明な溶液が生じるまで(約3時間)50℃で搅拌し、冷却させ、三回1.5ずつの塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を二回0.5Lずつの1%水酸化ナトリウム溶

液で再び抽出しそして次に、合わせた水相を、半ば濃縮した塩酸で、搅拌しながら7.5にする。析出した固体物質を汎取し、洗净し、恒量になるまで乾燥する。融点が274~76℃の5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジンを得る。

34. 2-クロロメチル-3,4-ジメトキシピリジニウムクロリド

(a) 2-クロロメチル-3,4-ジメトキシピリジニウムクロリド例3-2(a)に記載した操作方法に従つて、2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシピリジン3.38gと塩化チオニル2mlとを塩化メチレン30ml中で反応させることによつて2.5時間の反応時間の後に、例3-3(a)に記載した後処理方法によつて4.2g(理論量の93%)の標題化合物を融点が151~152℃(分解)の無色の固体物質として得る。

(b) 2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシピリジン

2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシピリジン4.8gを、2%水酸化ナトリウム溶液15mlを添加した後に80℃で激烈に搅拌する；その際、最初の二相混合物から均質な溶液が生じる。2時間後に冷却させ、五回30mlずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回5mlずつの0.3%水酸化ナトリウム溶液で洗い、炭酸カリウムで乾燥させ、汎過し、濃縮し、蒸留残渣を石油エーテルと搅拌して混ぜる。3.6g(理論量の96%)の2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシピリジンを融点が67~69℃の無色の固体物質として得る。

(c) 2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシピリジン無水酢酸25mlを85℃で1時間で3,4-ジメトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド4.8g(2.8mmol)を加え、1時間同じ温度で搅拌し、減圧で完全に濃縮し、かつ色の油状残渣を球入管状蒸留装置(Kugelrohrdestille)で1Pa

で蒸留する。5.3 g (理論量の90%) の 2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシピリジンを得る；沸点125～130℃。

(d) 3,4-ジメトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド

3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド4.5 g (25 mmol) を乾燥メタノール75 ml 中で、30% のナトリウムメチラート溶液4.7 ml を加えた後で16時間40℃で攪拌する。次に冷却し、濃硫酸でpH7にし、汎過し、減圧で完全に濃縮し、油状の赤色がかつた残渣をトルエン50 ml 中に入れ、再び不溶性成分を汎別し、汎液を濃縮して乾固する。黄色の油状残渣が水浴で結晶する；次にこれを石油エーテル30 ml と一緒に(50/70) 40℃で十分に攪拌する。汎取し、デシケーターで乾燥させて融点が111～113℃の淡黄色の結晶の形で5.2 g (理論量の88%) の3,4-ジメトキシ-2-メチルピリ

ジン-1-オキシドを得る。

(e) 3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド冰酢酸12 ml 中の3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド5.4 g に80℃で6時間で濃硝酸8 ml を2 ml ずつの四つに分けて加え、一夜同じ温度で攪拌し、再度硝酸8 ml を6時間で三つに分けて加え、更に15時間攪拌する。冷却後、氷(40 g) にそそぎ、10 N水酸化ナトリウム溶液でpH6にし、析出した生成物(3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロピリジン) を汎別し、四回50 ml の塩化メチレンで抽出する。乾燥後、合わせた有機相を完全に濃縮し、残渣を少量の塩化メチレン/石油エーテルで再結晶する。4.2 g (理論量の57%) の標題化合物を融点が103～104℃の黄色の結晶の形で得る。

(f) 3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシド

3-メトキシ-2-メチルピリジン15.3 g (0.124 mol) を冰酢酸100 ml に溶解させ、80℃で30% の過酸化水素40 ml を4つに分けて6時間で加える。更に5時間攪拌し、次に減圧(1.5 kPa) で濃縮し、二回50 ml ずつの酢酸を加え、各場合に完全に濃縮する。過化合物が検出されなくなつた後で球入管形炉(Kugelrohrofen) で蒸留する。120℃(1.5 Pa) で留出するフラクションを少量のジエチルエーテル中で十分に攪拌し、固体物質を汎取し、乾燥させる。1.2 g (理論量の60%) の3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-オキシドを融点が72～7.8℃の無色の結晶の形で得る。

(g) 3-メトキシ-2-メチルピリジン
例3.2までに記載した操作方法に従つて、3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン15.7 g (125 mmol) とヨウ化メチル9.2 ml を3 M のメタノール性水酸化カリウム溶液

4.6 ml を加えて反応させることによつて5時間の反応時間の後に15.5 g (理論量の90%) の3-メトキシ-2-メチルピリジンを無色の油として得る。

産業上の有用性

一般式Iで示されるジアルコキピリジン及びその塩は、それらを産業上使用しうるようとする価値の高い薬理特性を有する。それらは温血動物の胃酸の分泌を著しく抑制しそして更に、顕著な胃腸保護作用を温血動物で示す。この胃腸保護作用は、酸分泌抑制量以下の量の投薬でもう観察される。更に、本発明による化合物は、事实上副作用のないこと及び治療の幅が大きいことで卓越している。これに関連して「胃腸保護」とは、例えば微生物、細菌の毒素、薬剤(例えば特定の消炎薬及びリウマチ薬)、化学薬品(例えばエタノール)、胃酸またはストレス状態によつてひき起こされる胃腸病、特に胃腸の炎症性の病気及び損傷(例えば胃かいよう、十二指腸かいよう、胃炎、胃酸過多または

薬剤が原因の興奮胃の処置及び治療のことである。

本発明による化合物の他の長所は、化学的安定性が比較的大きいことである。

優れた特性によつて本発明による化合物は驚くべきことに、当該技術水準から知られている化合物よりも著しく勝つているといふことがわかる。この特性によつてジアルコキシビリジン及びその薬学的に受容性のある塩は人間の薬剤及び獣医の薬剤で使用するのに適し、その際それらは特に胃腸の病気のそして一般と高まつた胃酸分泌に起因するそのような病気の治療及び／又は予防に使用される。

従つて、本発明のそのほかの対象は、前記病気の治療及び／又は予防の際に使用するための本発明による化合物である。

全く同様に本発明は、前記病気の治療及び／又は予防に使用される薬剤の製造の際に本発明による化合物を使用することを包含する。

本発明のそのほかの対象は、一つまたはそれ

よりも多くの、一般式 I のジアルコキシビリジン及び／又はその薬学的に受容性のある塩を含有する薬剤である。

この薬剤は既知の当該技術分野に属する者によく知られた方法によつて製造される。薬剤として本発明による薬理的に有効な化合物（＝有効成分）はそのまま、又は好ましくは適當な助剤と組合わせて錠剤、糖衣錠、カプセル剤、座薬、こう葉（例えばTTSとして）、乳剤、懸濁剤または溶液の形で使用され、有効成分の含有量は特に好ましくは0.1%と95%との間である。

望ましい調剤にどの助剤が適するかは、当該技術分野に属する者に専門知識に基いてよく知られている。溶剤、グル化剤、座薬の基剤、錠剤補助材料及びその他の有効成分の担体のほかに例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、味覚矯正剤、防腐剤、溶解補助剤、または特に浸透促進剤及び複合体形成物質（例えばシクロデキストリン）を使用することができる。

有効成分は経口的、非経口的または経皮的に用いることができる。

一般に、単数もしくは複数の有効成分を経口投与で体重1kg当たり約0.001ないし約2.0、殊に0.05ないし5、特に0.1ないし1.5mgの一日常量で、場合により数回量、殊に1～4回量の形で望ましい結果を得るために投薬するのが有利であるといふことが人間の薬剤で判明した。非経口的な治療の場合には同様にまたは（特に有効成分を静脈内に投薬する場合）一般にもつと低い投薬量を使用することができる。各場合に必要な、有効成分の最適な投薬量及び投薬方法の決定は、各専門家が専門知識に基いてたやすく行うことができる。

本発明による化合物及び／又は塩を前記病気の治療に使用すべき場合には製剤は他の薬剤の群例えば制酸剤例えば水酸化アルミニウム、アルミニウムマグネシウム；トランキライザー例えばベンゾジアゼピン例えばジアセバム；鎮痙剤例えばピエタミベリン、カミロフィン；抗コリ

ン作動薬例えばオキシフェンサイクリミン、フェンカルバミド；局所麻酔剤例えばテトラカイン、プロカaine；場合により更に酵素、ビタミンまたはアミノ酸の一つまたはそれよりも多くの薬理的に活性な成分を含有することもできる。

これに関連して特に、本発明による化合物と他の胃分泌阻止薬例えばH₂-遮断剤（例えばシメチジン、ラニチジン）との、更にいわゆる末梢の抗コリン作動薬（例えばビレンゼビン、テレンゼビン、ゾレンゼビン）とのそしてガストリノン拮抗物質との組合せを、主作用を相加的もしくは相乗的意味で強め且つ／又は副作用を除去しもしくは減らす意図で挙げることができる。

薬理学

本発明による化合物の顯著な胃保護作用及び胃分泌抑制作用は、動物実験でモデルのshayラットを用いて証明することができる。試験した化合物に次のように番号をつけた：

通し番号	化合物名
1	2-(4,5-ジメチルシ-2-ビ

リジル) メチルスルフィニル) - 5
- トリフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール。

2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール。

2 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] - 5 - (1,1,2,2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール
2,2 - ジフルオロ - 6 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルテオ] - 5 H - (1,3) - ジオキソロ (4,5 - 2) ベンゾイミダゾール
2,2 - ジフルオロ - 6 - [(4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] - 5 H - (1,3) - ジオキソロ (4,5 - 2) ベンゾイミダゾール。

幽門結紩 (4時間、いわゆる Shay ラッテ) 及び 100 mg/kg のアセチルサリチル酸の経口投与によつてひき起こされる胃の損傷の発生 (Magenlasionbildung) とラッテでの4時間の間の胃の分泌とに及ぼす本発明による化合物の影響を次の表に示した。

胃の保護作用及び胃の分泌の抑制

通し番号 (動物の数)	胃の保護作用 (ラッテ) 損傷指數 の抑制 ED50+ (mg/kg、経口)	HCl-分泌 の抑制率 ++	胃のHCl-分泌の抑制 (ラッテ; 合計 4h) ED 25+ ED 50+ (mg/kg、経口)
1 40	0.6	15	1.0 ~ 3
2 48	0.8	25	0.7 ~ 1.7
3 56	0.6	18	~ 1 ~ 3.4
4 40	3.5	28	3.0 ~ 6.5
5 72	1	25	1.0 ~ 3.0

+) ED 25 及び ED 50 はそれぞれ、処置した群のラッテの胃の損傷指數 (Läsionsindex) 又は HCl 分泌 (4h) を、対照群と比較して 25 % 及び 50 % 減少させる投薬量である。

++) 抗かいよう性 ED50 の投薬後

かいよう発生防止作用の試験は、いわゆる Shay ラッテの方法で行なつた：

24 時間空腹の状態にしておいたラッテ (雌、180 ~ 200 g、高い鉄格子の上の檻一つづつに四匹) に、(ジエチルエーテル麻酔のもとでの) 幽門結紩と 100 mg/10 ml/kg のアセチルサリチル酸の経口投与によつてかいようを生じさせる。試験する物質は幽門結紩の 1 時間前に経口的に (10 ml/kg) 投与する。傷口の閉鎖は、ミツシエル鉢によつて行う。4 時間で動物をエーテル蒸気中で頸椎脱きゆうで殺し、胃を切除する。胃は、分泌された胃液の量 (体積) を先にそしてその HCl 含有量 (水酸化ナトリウム溶液で滴定) を後で測定した後に、紙に切開してコルク板に固定し、立体顕微鏡で 10 倍の倍率で存在するかいようの数と大きさ (= 直径) とを調べる。次の評点のスカラーによる) 直さの程度とかいようの数との積を個々の損傷指數として用いる。

評点のスカラー：

かいようなし	0
かいようの直徑 0.1 ~ 1.4 mm	1
1.5 ~ 2.4 mm	2
2.5 ~ 3.4 mm	3
3.5 ~ 4.4 mm	4
4.5 ~ 5.4 mm	5
> 5.5 mm	6

対照群の平均損傷指數 (= 100 %) と比べての処置した各群の平均損傷指數の減少をかいよう発生防止効果の尺度として用いる。ED 25 及び ED 50 はそれぞれ、平均損傷指數及び HCl 一分泌を、対照と比較して 25 % 及び 50 % 減少させる投与量を表わす。

毒 性

試験した全部の化合物の LD 50 が、マウスで 1000 mg/kg (経口) 以上である。

代理人 江崎光好

代理人 江崎光史

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
// C 07 D 213/65		7138-4C
213/68		7138-4C
213/69		7138-4C
213/89		7138-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
213:00		7138-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 491/056		8115-4C
235:00		8413-4C
317:00)		8214-4C
(C 07 D 491/056		8115-4C
235:00		8413-4C
319:00)		8214-4C

優先権主張 ⑧1984年6月16日⑨スイス(CH)⑩2901/84-4

⑪発明者	エルンスト・シュトウルム	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ 19、イン・デン・レーベン、1
⑪発明者	クルト・クレーム	ドイツ連邦共和国、アーレンスバッハ、イム・ウайнベルク、2
⑪発明者	リヒアルト・リーデル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ザルマンス ウアイレルガッセ、36
⑪発明者	フォルケル・フイガラ	ドイツ連邦共和国、アーレンスバッハ4、アム・ホツホフイルスト、2
⑪発明者	ゲオルク・ライネル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ヨーゼフーフィーントン・フォイクトマイエルーストラーセ、7

⑪発明者	ハルトマン・シェーフエル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ 16、ツム・ブーレン、27
⑪発明者	イエルク・ゼンービル フィンゲル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ゼンテイスストラーセ 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.